

镍催化 1,3-二烯与醛的不对称硼化偶联反应：非对映发散性和对映选择性合成高烯丙醇

郑先舟^a 袁伟明^{*,a,b}

(^a 华中科技大学化学与化工学院 武汉 430074)

(^b 深圳华中科技大学研究院 广东深圳 518000)

Diastereodivergent and Enantioselective Synthesis of Homoallylic Alcohols via Nickel-Catalyzed Borylative Coupling of 1,3-Dienes with Aldehydes

Zheng, Xianzhou^a Yuan, Weiming^{*,a,b}

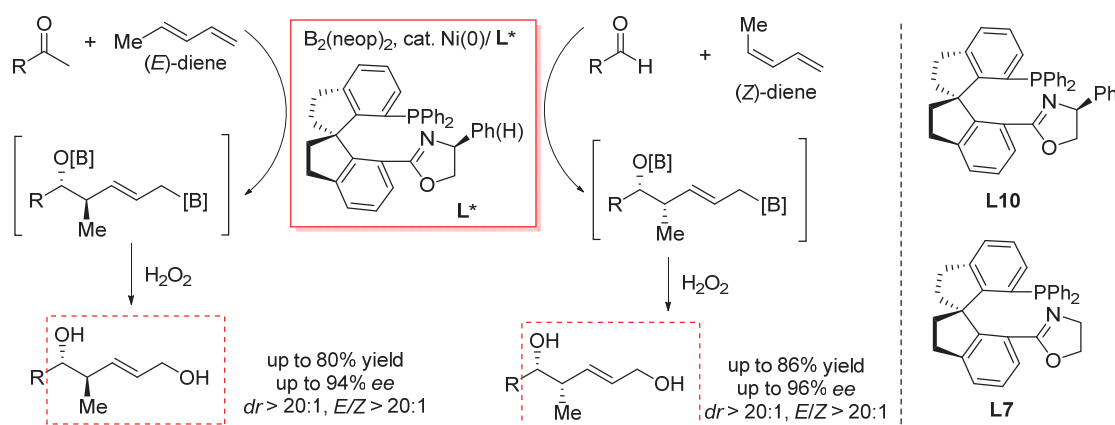
(^a School of Chemistry and Chemical Engineering, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430074)

(^b Shenzhen Huazhong University of Science and Technology Research Institute, Shenzhen, Guangdong 518000)

手性 2-甲基-3-戊烯-1,5-二醇及其氧化还原态衍生物是许多天然产物的关键结构单元，具有重要的生物活性^[1-2]。其烯丙醇结构作为一类重要中间体能转化成多种官能团。然而，当前构建该类核心结构的方法往往需要多步转化，从手性原料出发分步引入多立体中心元素^[3]。因此，开发更直接高效的方法实现一步构建手性 2-甲基-3-戊烯-1,5-二醇具有重要意义。

2008 年，Morken 课题组^[4]报道了 Ni(0)/PCy₃ 催化 1,3-二烯与醛和联硼酸频哪醇酯 B₂(pin)₂ 的硼化偶联反应。该反应提供了从简单易得原料出发合成 2-甲基-3-

戊烯-1,5-二醇的有效方法，反应具有优异的非对映选择性和 *E* 式选择性。南开大学化学学院肖力军和周其林课题组^[5-7]一直致力于镍催化烯烃参与的选择性偶联反应，基于前期研究工作，该课题组^[8]近期报道了镍催化 1,3-二烯与醛的不对称硼化偶联反应，成功实现了手性 2-甲基-3-戊烯-1,5-二醇的立体发散性合成(Scheme 1)。该反应具有优异的非对映选择性和对映选择性，为手性 2-甲基-3-戊烯-1,5-二醇的一步合成提供了高效方法。反应的非对映选择性可通过二烯底物的(*Z*)/(*E*)构型控制。使用手性螺环磷-噁唑啉配体是实现该不对称合成的关键。



图式 1 一步合成光学纯顺式和反式的 2-甲基-3-戊烯-1,5-二醇
Scheme 1 One-step route to enantioenriched *anti*- and *syn*-2-methyl-3-pentene-1,5-diols

* Corresponding author. E-mail: yuanwm@hust.edu.cn. Published online October 21, 2023.

通过一系列条件筛选, 作者发现手性螺环磷-噁唑啉/镍络合物(Ni/L10)是催化 1,3-二烯与醛的硼化偶联反应的有效催化剂, 并成功实现了(*E*)-1,3-二烯与醛的不对称硼化偶联, 以中等及以上的收率和优异的非对映选择性和对映选择性得到 *anti* 构型的产物. 随后, 作者发现如果使用(*Z*)-1,3-二烯, 可以实现非对映选择性的逆转得到 *syn* 构型的产物. 作者还发现将配体 L10 更换为 L7, 可以将反应的对映体选择性提高至 90% *ee*. 随后, 以 Ni/L7 为催化剂研究了不同醛与(*Z*)-1,3-二烯的反应, 得到了具有高对映选择性的 *syn* 构型产物.

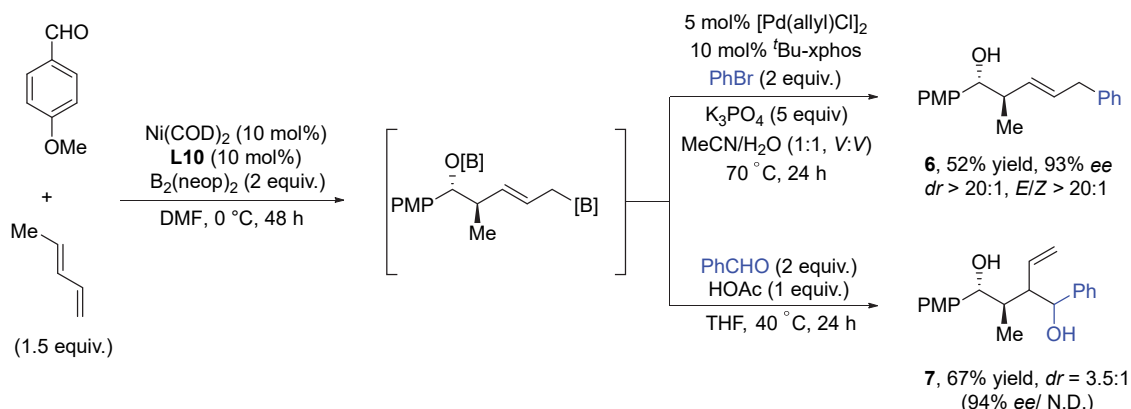
该合成策略另一个亮点是反应得到的手性烯丙基硼酸酯中间体可以进行多种类型转化(Scheme 2). 例如, 4-甲氧基苯甲醛与(*E*)-1,3-戊二烯进行硼化偶联反应后生成的手性烯丙基硼酸酯中间体可以与溴苯进行 Suzuki-Miyaura 偶联反应, 并以 52% 产率和 93% *ee* 的对映选择性得烯丙基苯衍生物 6. 另外, 烯丙基硼酸酯中间体还能够与苯甲醛偶联, 以高对映选择性生成高烯丙醇 7 (94% *ee*). 值得一提的是, 该硼化偶联反应能在 1 mmol 规模并降低催化剂用量至 5 mol% 条件下, 顺利进

行, 产率和 *ee* 值并未明显下降.

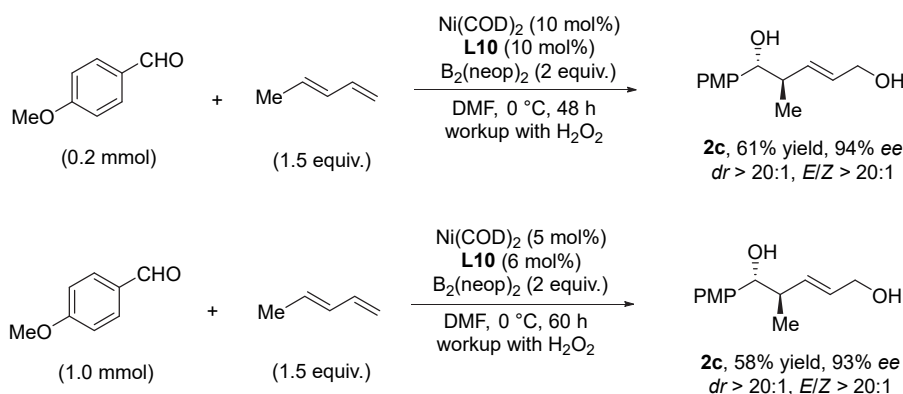
最后, 作者根据实验结果及文献报道提出了反应的可能机理(Scheme 3)^[4,9-10]. 首先, 手性镍催化剂介导醛与(*E*)-1,3-二烯或(*Z*)-1,3-二烯发生氧化环金属化过程, 分别形成中间体 8 和 9. 中间体 8 或 9 立体化学构型是由配体 L10 或 L7 的大位阻螺环骨架决定的. 中间体的优势构型避免了配体与 1,3-二烯的甲基取代基之间的空间位阻, 由于配体中噁唑啉结构的位阻使得醛的苯基处于向下的位置. 另外, 反应的非对映选择性由环镍中间体的优势构型控制: 醛的苯基和(*E*)-二烯的甲基取代基之间反式构型避免了环镍中间体 8 中不利的 1,2-相互作用, 醛的苯基和(*Z*)-二烯的甲基取代基之间的顺式构型避免了烯丙基和 L7 配体的噁唑啉结构之间不利的相互作用. 随后, 二硼试剂参与 σ -键的复分解反应生成烯丙基硼酸酯, 随后进一步被氧化生成 1,5-二醇.

综上所述, 肖力军课题组开发了镍催化 1,3-二烯与醛的不对称硼化偶联反应, 实现了手性 2-烷基-3-戊烯-1,5-二醇的立体发散性合成. 该方法能够以优异的非对映选择性和对映选择性合成 *anti* 和 *syn* 构型的两种手性

(a) Transformation of allylboronate beyond oxidation

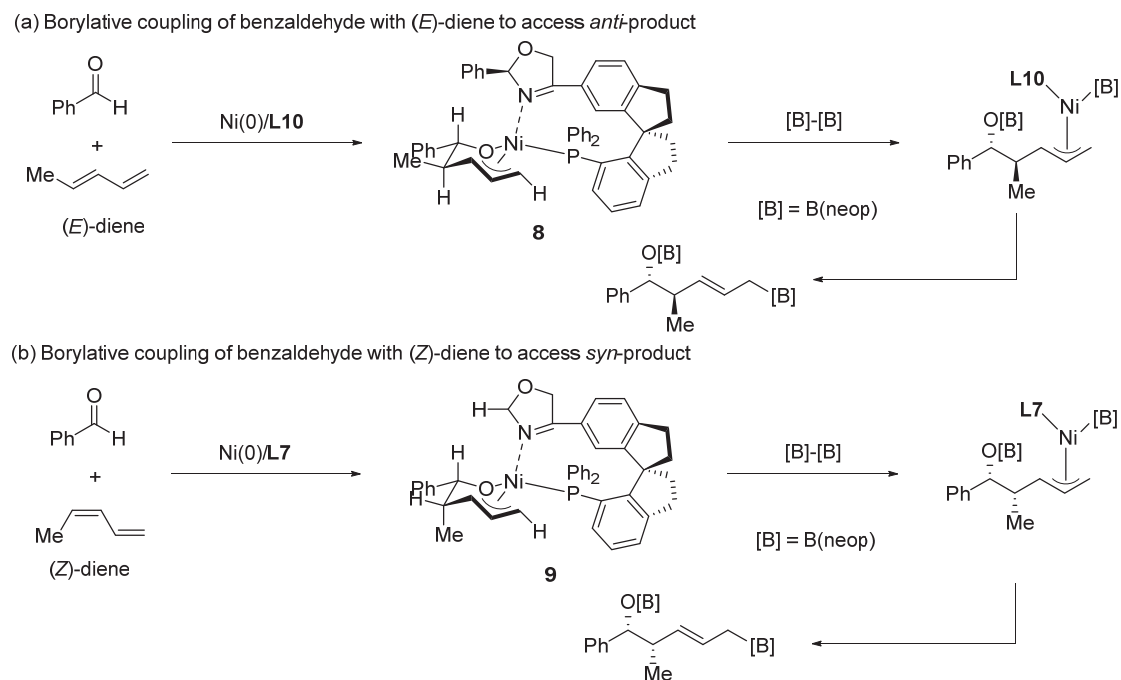


(b) 5 mol% Catalyst loading on a 1.0 mmol scale



图式 2 烯丙基硼酸酯的转化和低催化量实验

Scheme 2 Transformation of allylboronate and low catalyst loading experiment



图式 3 反应机理和空间诱导模型

Scheme 3 Proposed mechanism and steric enantioinduction model

产物。手性螺环磷-噁唑啉配体是实现不对称控制的关键。该反应为含有手性 2-烷基-3-戊烯-1,5-二醇片段的多个手性中心复杂分子的高效合成提供了有效策略。

References

- [1] Maezawa, I.; Kinumaki, A.; Suzuki, M. *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 1203.
- [2] Rohr, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2847.
- [3] Kliman, L. T.; Mlynarski, S. N.; Ferris, G. E.; Morken, J. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 521.
- [4] Cho, H. Y.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16140.
- [5] Li, M. M.; Zhang, T.; Cheng, L.; Xiao, W. G.; Ma, J. T.; Xiao, L. J.; Zhou, Q. L. *Nat. Commun.* **2023**, *47*, 3326.
- [6] Wang, B.; Liu, X. M.; Zhang, K. X.; Feng, W. M.; Xiao, L. J.; Zhou, Q. L. *CCS Chem.* **2023**, *5*, 814.
- [7] Wang, B.; Zhang, T.; Xiao, L. J.; Zhou, Q. L. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 8692.
- [8] Ma, J. T.; Zhang, T.; Yao, B. Y.; Xiao, L. J.; Zhou, Q. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 19195.
- [9] Cho, H. Y.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7576.
- [10] Cho, H. Y.; Yu, Z.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5267.

(Lu, Y.)